E S 18

Le capsule surrenali in rapporto alla ovariectomia, all' ovaro-isterectomia, alla isterectomia.

Prof. Dott. G. RAINERI

Estratto dai « Folia Gynaecologica »
Vol. I. - Fasc. II.
1908

R. SCUOLA OSTETRICA PAREGGIATA DI VERCELLI

LE CAPSULE SURRENALI

in rapporto alla ovariectomia, all'ovaro-isterectomia alla isterectomia

PROF. DOTT. G. RAINERI

DIRETTORE INCARICATO

Fui mosso ad eseguire le ricerche che riferisco riflettendo al rapporto tra la cura della osteomalacia colla ovariectomia, colla ovaro-isterectomia, colla isterectomia, e all' altro rapporto fra i recenti risultati terapeutici, pure nella stessa malattia ossea, colle iniezioni di adrenalina, e pensai che a portar luce intorno al nesso fra patogenesi e terapia, sarebbe tornato giovevole, innanzi tutto, studiare l' eventuale influenza — non per anco da altri presa in esame — fra le capsule surrenali e l'apparato interno sessuale nelle condizioni di ablazione delle ovaja, delle ovaja e dell' utero, e dell' utero.

Le mie esperienze erano già finite, quando apparve la pubblicazione di Hofmann (1). Si sa che questi raccomanda nella osteomalacia uno siero speciale da sangue di pecora ovariectomizzata che, — analogamente al siero di Moebius, da montone stiroidizzato nel morbo di Basedow — agirebbe assai vantaggiosamente per l' alto contenuto adrenalinico. Simile criterio terapeutico ribadisce sempre più la fondatezza del mio studio.

I.

L' interesse dei miei esperimenti, come ho accennato, appare legato al grande problema riflettente la patogenesi e la cura della osteomalacia. Conviene perciò soffermarci un istante su di esso.

Ricordiamo le antiche teorie che mettevano la peculiare le-

sione ossea in rapporto a cattiva nutrizione (Cantieri) secondo le osservazioni fatte sugli animali da Roloff, Leuche, Haubner, Voit, Lehmann, Stilling, Mehring ecc. o alle acque di particolari terreni (Casati) conferendo al morbo un certo carattere endemico; o a stati di speciali alterazioni dello stomaco, che diminuendo l'acido cloridrico rendono minore la quantità di sali calcarei assorbiti (Cohneim), o a scarsa formazione dello stesso acido cloridrico per speciale alimentazione a base di sali di potassa influenzante il quantitativo di cloruri nel sangue (Salzowski) o a maggior consumo di sali calcarei in rapporto allo sviluppo fetale; o a eccesso di eliminazione di sali calcarei pes speciale discrasia acida (Bouchard), da acido lattico (Schmidt) con numerose ricerche contradditorie; da acido carbonico (Rinfleisch) in relazione a stasi sanguigna midollare; o per diminuita alcalescenza (Vinckel, Truzzi). Altri invocarono la teoria infiammatoria, la flogosi midollare (Senator), la periostite (Meyer), l'osteite parenchimatosa [Virckow (2)]. Una teoria destinata a incontrare grande favore, e che nelle conseguenze terapeutiche è tutt' ora accolta — sebbene diversamente interpretata — emise verso il 1888 Fehling, *la teoria ovarica.* Fehling (3) in seguito ai risultati favorevoli dell' amputazione utero ovarica in precedenza toccati a Spaeth e a Fochier ascrisse la causa della malattia ed esaltata attività funzionale delle ghiandole sessuali, che eserciterebbero un' azione riflessa sui nervi vaso-dilatatori con iperemia passiva e conseguente riassorbimento di elementi ossei: l' iperemia passiva si estenderebbe agli annessi uterini, il che per altro non fu confermato sempre. Quale conseguenza di tale teoria, la soppressione della funzione ovarica: quindi indicata la castrazione o l' amputazione utero-ovarica.

I risultati favorevoli furono da Zweifel (4) riferiti invece alla semplice sterilizzazione della donna ed in questa credenza si indusse a raccomandare la legatura degli ovidotti. Diversamente ancora interpretò gli effetti curativi Schauta (5) che egli aveva constatato colla sola isterectomia, riferendoli alla soppressione della funzione mestruale: *teoria uterina.* Il Truzzi (6) che si occupò largamente della quistione, intravedendo già parecchi anni addietro quanto gli studi sulle ghiandole in genere e in ispecie sulle ovaia, a proposito di interna secrezione, misero in rilievo colla relativa influenza sul ricambio organico, pure accettando la pratica di Fehling dal lato terapeutico, ne in-

terpretò i risultati benefici mettendoli in rapporto al climaterio artificialmente indotto, e alle conseguenti modificazioni nel metabolismo generale; il che si sarebbe accordato coi vantaggi rapidamente raggiunti dopo castrazione in genere e nelle nullipare. In tale convinzione e a base di statistiche presentate alla Società Ostetrica Italiana nella riunione del 1894 espresse il suo favore alla castrazione e alla amputazione utero ovarica ogni qualvolta impunemente eseguibile come complemento più sicuro ed efficace. Le ricerche di GLAEVECHE e di TILT mettevano d'altra parte in luce i vantaggi conseguiti colla castrazione, superiori a quelli raggiungibili colla sola isterectomia.

Intanto le idee di FEHLING spingevano gli osservatori allo studio delle ovaia oeteomalaciche, come appare da una numerosa schiera di ricercatori [HOFMEIER, TRUZZI, E. VELITS, ORTHMANN, ROSSIER, NEUMANN, STERN, SEELIGMANN, HEISE, FLATAN, FERRONI (7)] con risultati diversi e non sempre concordi: mentre l' ipotesi del TRUZZI riceveva fondamento dallo studio sulle secrezioni interne ghiandolari, iniziato per le ovaia, da CURATULO e TARULLI (8). L'influenza dell'ovariectomia sul ricambio nei rapporti dell' azoto e dell' anidride fosforica venne indirettamente a dar fondamento anche alla cura medica — nell'osteo-malacia — a base di fosforo indicata da LATZKO (9) e seguita con successo diverso da STERNBERG-BUSCH, da MATTERSTOCK, da FEHLING, da SCHAUTA.

Quasi contemporaneamente sorgeva la teoria infettiva di cui mi occuperò fra poco, per ricordare qui l' altra teoria in rapporto a un fermento di attività biologica ben definita il fermento nitrico, che il PETRONE (10) sperimentalmente si indusse a credere quale capace di produrre il rammollimento osseo: credenza che per altro apparve destituita di base per le ricerche cliniche nella donna di TRUZZI, di JÀCHS, per la peptonuria: di BOSSI, di ZUCCARÒ (11), di TROTTA (12) per la reazione dei nitriti nelle urine.

Gli esperimenti di PETRONE non erano d' altra parte confermati da altri esperimenti di CURATULO e TARULLI. Comunque il PETRONE, partendo dal suo concetto, riferì i vantaggi degli interventi operativi al cloroformio, quale sostanza avente azione speciale distruttrice del fermento nitrico e raccomandò il cloralio idrato nella cura, come composto chimico affine. Ma si sa che contradditori furono i risultati clinici di questa terapia.

La teoria infettiva fu indicata per primo da ZÜRN che in

casi d'osteomalacia de' buoi avrebbe isolato delle spore e micrococchi speciali: accettata da WINCKEL, da KLEBS, da KEHRER che la volle riferire a speciali microorganismi osteolitici, trovò appoggi in BAUMANN e nello stesso FEHLING che la ritenne conciliabile colla terapia ovarica, in quanto questa migliora le condizioni generali del soggetto colpito. Le prime ricerche di HAEGLER, nel sangue di osteomalaciche operate da FEHLING, per altro riuscirono negative. E il TRUZZI in ricerche dirette in questo stesso ordine di fatti non ebbe sempre risultati positivi; dal sangue di una sola — in tre osteomalaciche esaminate quasi contemporaneamente — potè isolare cocchi speciali, riuniti a gruppi, coll'apparenza di stafilococchi.

Sulla teoria infettiva si affermarono in questi ultimi tempi altri osservatori.

CAPELLANI (13), riferendo alcune ricerche sul ricambio nella osteomalacia, ed altre culturali da materiale tolto nel tessuto spugnoso di una costa, dice d'avere isolato un blastomiceta dotato di proprietà patogene; e senza dare soverchia importanza a tale reperto conchiude: sia la malattia dovuta a un disturbo trofico o a un alterato trofismo della cellula ossea, o ad una iperattività ovarica, è certo che il fattore fondamentale del processo osteomalacico deve essere l'espressione di un agente vivente da ricercare fra quelli che hanno un attivo potere ximogeno. CAPELLANI ritiene l'osteomalacia un processo a sè, diverso dalla rachitide.

MORPURGO (14) or non è molto in una estesa memoria pubblica studii e ricerche iniziate fin dal 1889, delle quali in precedenza aveva dato parziale notizia, arrivando alla conclusione che osteomalacia e rachitide — su che si accordarono anche RECLINGHAUSE, SCHMORL, POMMER e BONET — nei topi bianchi, sono di natura infettiva e riferibili allo stesso agente, cioè a speciali *diplococchi* ch'egli descrisse. Per la natura infettiva nella osteomalacia umana si affermarono ripetutamente ARCANGELI e FIOCCA (15), i quali da culture fatte direttamente da frammenti di esso di donne osteomalaciche, isolarono diplococchi estremamente simili a quelli di MORPURGO. Anche SIGNORELLI (16) nella clinica di ZERI ricercando nella stessa guisa in qualche caso avrebbe isolato un diplococco morfologicamente simile a quello di ARCANGELI e FIOCCA; così il BINAGHI e il NAZARI (17). Intanto MORPURGO (16) riusciva a fatti molto importanti giungendo a dare

la dimostrazione della trasmissibilità dell'osteomalacia dalla specie umana ai topi bianchi (la dimostrazione della trasmissibilità da una specie animale all'altra era già stata posta da Mousu e Charrin, da Pecaud — dai majali alle capre e ai conigli dai primi, dai cavalli e muli alle cavie dall' ultimo) con maggior fortuna di Schmorl (19) che aveva pur fatto qualche tentativo, parzialmente riuscito, nello stesso senso.

Le interessanti ricerche sull' autolisi dell' osso [Morpurgo e Satta (20)] sulle zone acalcari, nella osteomalacia [Morpurgo (21)] sulla presenza di un fermento attivo nei composti di calcio nelle ossa malaciche [ancora Morpurgo e Satta (22)] portarono alla conclusione dell'esistenza di una sostanza, senza dubbio un fermento, capace d'azione diretta o indiretta sui composti calcarei del tessuto osseo, spingendoli in dissoluzione.

II.

Un felice tentativo nel campo terapeutico per parte di Bossi (1) veniva ultimamente a richiamare l'attenzione su eventuali rapporti patogenetici fra osteomalacia e capsule surrenali. Il Bossi infatti, analogamente a Stoelzener, che dalla opoterapia surrenale aveva ottenuto benefici effetti nella cura delle ossa rachitiche sarebbe riuscito mediante le iniezioni di adrenalina a risultati curativi brillanti e incoraggianti.

La via segnata dal prof. Bossi trovò subito favore fra i clinici sia in Italia che fuori, e tosto sono rese note parecchie osservazioni coi risultati avuti. Questi però non sono tutti concordi ; ma, a rigor di logica, considerando la disparità di condizioni dei casi nei quali la nuova cura fu tentata, diverse da quelle indicate dal Bossi che la limitò chiaramente ai casi acuti, intempestivo e azzardato appare qualsiasi giudizio. Accanto ai casi con esito favorevole di Bossi, di Gotelli pure riferito dal Bossi, di Tanturri (2) di Puppel (3). di Rheinard (3 bis), di Merletti e Angeli (4), di Rocchini (apparso nel Policlinico fasc. 28 , 1908) si hanno quelli con esito favorevole temporaneo di v. Velits 5) di Lovric (6), di Kubinyi (7), di Bauman (8), di Engelman, pubblicati da Kasmann (9) e l' altro con esito sfavorevole, pare per intolleranza adrenalinica, di Neu (10).

Il Ferroni (11) interloquendo sulla comunicazione Bossi alla riunione della Società Italiana di Ostetricia in Roma nel 1907 espose pure un caso con miglioramento rapido ma temporaneo.

Mangiagalli (12), nella stessa occasione, per quanto in tre casi non abbia potuto per la diversità dei casi stessi trarre conclusioni definitive, disse di aver riportato del nuovo trattamento in genere una favorevole impressione.

Degregorio (13) in tre osteomalaciche di età avanzata, nelle quali l' affezione era molto progredita, ebbe fenomeni di intolleranza e scarso giovamento dalla cura; si astiene però da conclusione recise.

E in realtà una più larga e appropriata sperimentazione clinica soltanto potrà dire delle geniale idea avanzata dal Bossi. Tanto più che secondo quanto scrisse recentemente De-Bovis (14), la diversità dei risultati potrebbe anche ascriversi alle diverse costituzioni della soluzione di adrenalina usata, alla labilità e incostanza della sua composizione.

Si ha a fare con un preparato di azione attivissima che, prescindendo dalle idiosincrasie individuali circa la tolleranza, può dare tuttavia effetti imponenti e non, pare, sempre innocui, in modo abbastanza rapido [Schirokogoroff (15)].

III.

Le ghiandole, cosidette vascolari, a secrezione interna tanto importanti nella mancanza, nell' eccesso, nelle deviazioni delle loro funzioni furono e sono tutt' ora oggetto di numerose ricerche, sotto riguardi diversi.

Esse vennero studiate nei rapporti colla gravidanza, colle infezioni, colle intossicazioni e per indagarne l'azione vicariante o antagonistica furono prese in esame rispetto all' influenza che tra loro possono esercitarsi.

L' *ipofisi* venne studiata in relazione alla gravidanza e allo stato di puerperalità da Comte, da Lannois, da Moulon, da Morandi, da Guerrini, da Cigheri, nelle infezioni dal Torri e dal Cagnetto, nelle intossicazioni da batterii o da sostanze chimiche, nell'allacciatura del coledoco, dell'uretere, dell' intestino ecc. dal Gemelli e dal Guerrini.

Una numesosa schiera di osservatori si interessò della cosidetta cachessia ipofisipriva e nelle pubblicazioni di Patellani (1), cui rimando il lettore per la bibliografia, sono illustrate numerose osservazioni cliniche intese ad iliustrare il nesso fra l'acromegalia e l' iperfunzione dell' ipofisi. L' ipofisi fu studiata negli

effetti indotti dalla estirpazione della tiroide, Tizzoni, Centanni, Gley, Hofmeister, Leonhard ed altri; delle paratiroidi Torri; delle capsule surrenali Cagnetto, Marenghi, Bonnet; delle ovaja sperimentalmente Fichera; dell'utero Patellani. Nella donna le alterazioni dell'ipofisi dopo ovariectomia furono prese in esame da Giorgi (2).

Studii analoghi seguirono per la *tiroide* e *paratiroide*: una letteratura estesissima le riguarda: nei rapporti della tiroide colla ovariectomia devono ricordarsi le modificazioni osservate in via sperimentale e rese note da Tescione (3).

I rapporti fra l'apparato sessuale e il *timo* furono pure oggetto di indagini per parte di Anderson e di Paton, e Valtorta (4) riprendendo in esame la quistione riferì già in una breve nota preventiva alcune sommarie conclusioni.

Le *capsule surrenali,* nello stato normale istologicamente tutt'ora discusse in alcune particolarità delle due sostanze costitutive e specialmente della sostanza midollare [Diamare (5)] con deduzioni e interpretazioni che si riverberano naturalmente sulla fisiologia dell'organo, richiamavano l'osservazione sotto aspetti diversi; nei rapporti cioè colle infezioni, colle intossicazioni sperimentali da bacteri o da sostanze diverse [Martinotti (6), Pilliet (7), Charrin et Langlois 8), Wibauw (9), Causade (10), Foà (11), Roger e Gley (12), Openheim (13), Levi della Vida (14), in rapporto alla pellagra [Giannotti e Tedeschi (15)], colla idrofobia [Sertoli (16)]: nello stato di gravidanza con ricerche sperimentali [Guyesse (17), Mulon (18), Minervini (19), Marazzini (20), Pende (21), von Haberer (21 bis)], nella donna direttamente [Gaifami (22) e Chiriè (23)]. Dal lato funzionale nello stato di gravidanza Costa 24) fece ricerche sul potere proteolitico e lipolitico.

Nei rapporti funzionali ancora fra capsule surrenali e genitali interni sono interessanti le osservazioni e i reperti di Meckel (25) che negli anfibii, nell'epoca degli amori, le aveva trovate ingrossate, e ingrossate anche nelle cavie con apparato sessuale molto sviluppato, e quelle di Stilling (26) che nelle capsule surrenali di rane durante il tempo dell'accoppiamento aveva nella sostanza corticale messo in evidenza forme speciali di cellule granulose, riscontrate più tardi anche da Giacomini. Sono noti gli studi di Cesa-Bianchi (22) e di Marenghi (28) sulla influenza che la biscapsulazione esercita costantemente sulle ovaia, le quali nella regione che sta fra i grossi vasi e la sostanza cor-

ticale andrebbero incontro a estesa degenerazione adiposa avvertibile a partire dal secondo giorno dall' ablazione dell' ultima capsula. L' influenza della scapsulazione unilaterale sullo scheletro nella pecora venne studiata dal Bossi (29).

Prescindendo dalle numerose esperienze intese ad illustrare l'influenza della asportazione unilaterale e bilaterale delle capsule sull'organismo in genere e su altri organi fuori della sfera genitale, al nostro assunto interessa ricordare le alterazioni prodotte specialmente sull'asse cerebro-spinale: Tizzoni (30), Oettlinger e Nageotte (31), Donetti (32), Rindone lo Re (33), Frisco (34), Boccardi (35), Marinescu (36), Fabozzi (37) ed altri i quali sperimentando negli animali coll'asportazione di una sola o delle due capsule notarono e descrissero marcate lesioni del midollo spinale e della corteccia cerebrale: lesioni avvertiva pure il De-Vecchi (38) inducendo la tubercolosi sperimentale nelle coniglie, come quelle press'a poco che dal lato anatomo-patologico descrissero nel morbo di Addison, Kalindero e Babes (39), Fleiner (40), Bonardi (41), Brawer (42), Tinozzi (43), Amabilino (44), Bianchini (45). Non torna inutile ricordare, per quanto diversamente interpretata la natura della sostanza midollare delle capsule, che si ammettono rapporti genetici ed attuali col simpatico (Diamare); anche per Eoà sebbene non abbia alcun dato per dimostrarlo le cellule della sostanza midollare può darsi formino un organo di terminazione nervosa. È duopo ancora tener conto dei rapporti embriogenici fra capsule surrenali ed ovaia, rapporti invocati a spiegare la relativa frequenza colla quale occorre riscontrare nelle ovaie la presenza di capsule surrenali accessorie [Schmorl (46), Lodi (47), Marchetti (48)].

IV.

Esperienze. — Per i miei esperimenti scelsi le coniglie presso a poco dello stesso peso e della stessa età; altre coniglie nelle identiche condizioni tenni come controllo.

Ho compiuto tre serie di esperienze: nell' una ho seguito le modificazioni delle capsule surrenali in coniglie ovariectomizzate studiandole dopo uocisione dell'animale 4-5 giorni dall' intervento, dopo 15-20 giorni, dopo 45 giorni, dopo 2 e dopo 3 mesi; nell' altra le modificazioni dopo ovaro-isterectomia; nella terza infine dopo isterectomia.

Ho eseguito le operazioni sulla comune tavoletta da esperimento, valendomi sempre nell' asportazione degli organi delle legature: dei numerosi animali operati perdetti solo due, l'uno per emorragia nell'atto operativo, l'altro per causa ignota dopo alcuni giorni dall' intervento. Ho avuto quindi due volte l' occasione e la necessità di ripetere gli atti per completare la serie.

Si vedrà in appresso che le ultime sperienze in ordine cronologico sono analizzate e discusse per le prime: furono appunto i reperti di epoca posteriore che mi consigliarono a sacrificare gli animali e a studiarne le capsule anche a brevissimo tempo dagli interventi.

Dopo 4 giorni dalla ovariectomia.

Coniglia del peso di 1490 grammi circa - operata di ovariectomia bilaterale ai primi di maggio - uccisa dopo 4 giorni - nessuna variazione nel peso - peso delle capsule surrenali: 10 centg. la destra, 12-14 la sinistra - coniglia di controllo del peso di 1500 grammi - capsule surrenali pesanti 10 cenig. circa.

Dopo 15 giorni dalla ovariectomia.

Coniglia del peso di 1500 grammi circa - ovariectomia bilaterale operata il 30 gennaio 1998 - uccisa il 15 febbraio - peso delle capsule surrenali: 15 centg. la destra, 16-17 la sinistra. - L' animale al momento della uccisione aveva presso a poco il peso di prima - coniglia di controllo presso a poco dello stesso peso - capsule surrenali pesanti 12-13 centg.

Dopo 45 giorni dalla ovariectomia.

Coniglia del peso di 1600 grammi circa - operata di ovariectomia bilaterale il 30 gennaio - uccisa verso lI 18 marzo - peso delle capsule surrenali: 30 centg. la destra, 30-31 la sinistra. - L' animale è cresciuto al momento dell' uccisione di 100 grammi e di 100 grammi l' animale di controllo con capsule surrenali del peso di centg. 10-12.

Dopo 60 giorni dalla ovariectomia.

Coniglia del peso di 1520 grammi circa - operata di ovariectomia bilaterale il 30 gennaio - uccisa verso il 4 aprile - aumentata di peso di grammi 200 - peso delle capsule surrenali: 35 cent. la destra, 38 la sinistra. - L'animale di controllo pure aumentato di peso, con capsule surrenali del peso di 10-15 centg.

Dopo 3 mesi dalla ovariectomia.

Coniglia del peso di 1480 grammi circa - operata di ovariectomia bilaterale il 30 gennaio - uccisa alla fine di aprile - Ha un peso di grammi 1600 - peso delle capsule surrenali: 40 centg. la destra, idem la sinistra. - È cresciuto nelle stesse proporzioni l'animale di controllo - capsule surrenali del peso di cent. 12-14.

Dopo 4 giorni dalla ovaro-isterectomia.

Coniglia del peso di 1490 grammi circa - operata di ovaro-isterectomia ai primi di maggio - uccisa dopo 4 giorni senza notevole variazione in peso - peso delle capsule surrenali: 9-10 centg. tanto la destra che la sinistra - coniglia di controllo del peso di grammi 1500 - capsule surrenali dl 10-12 centg.

Dopo I5 giorni dalla ovaro-isterectomia.

Coniglia del peso di 1490 grammi circa - operata di ovaro-isterectomia ai primi di aprile - uccisa verso il 20 aprile - peso poco aumentato - peso delle capsule surrenali: 12 centg. la destra, 15 la sinistra - coniglia di controllo del peso di 1500 grammi circa con capsule surrenali del peso di 12 centg. circa.

Dopo 45 giorni daila ovaro-isterectomia.

Coniglia del peso di 1520 grammi circa - operata di ovaro-isterectomia ii 10 febbraio - uccisa ai primi di aprile - aumentata di peso fino a 1650 grammi - peso delle capsule surrenali: 20 centg. la destra, 25 la sinistra - coniglia di controllo pure anmentata di peso - capsule surrenali del peso di centg. 10-12.

Dopo 60 giorni dalla ovaro-isterectomia.

Coniglia del peso di 1600 grammi circa - operata di ovaro-isterectomia il 10 febbraic - uccisa verso la metà di aprile col peso di 1800 grammi - peso delle capsule surrenali: 26 centg, la destra, 27 la sinistra - coniglia di controllo pure aumentata di peso - capsule surrenali del peso di centigrammi 12-13.

Dopo 3 mesi dalla ovaro istereotomia.

Coniglia del peso di 1580 grammi circa - operata di ovaro-isterectomia il 10 febbraio - uccisa il 10 maggio con un peso di 1820 grammi circa - peso delle capsule surrenali: 35 centg. la destra, 38 la sinistra - coniglia di controllo aumentata di circa 250 grammi - le capsule surrenali hanno un peso 12-13 centg.

Dopo 4 giorni dalla isterectomia.

Coniglia del peso di 1490 grammi circa - operata di isterectomia verso i primi di maggio - uccisa dopo 4 giorni - nessuna modificazione nel peso - peso delle capsule surrenali: 10 centg. circa tanto la destra che la sinistra - coniglia di controllo presso a poco dello stesso peso - capsule surrenali col peso come in animale non operato.

Dopo 15 giorni dalla isterectomia.

Coniglia del peso di 1510 grammi circa - operata di isterectomia il 30 gennaio - uccisa il 15 febbraio - leggermente aumentata in peso - peso delle capsule surrenali: 15 centg. circa tanto la destra che la sinistra - coniglia di controllo del peso di grammi 1580 circa - capsule surrenali del peso di centg. 12 circa.

Dopo 45 giorni dalla isterectomia.

Coniglia del peso di 1630 grammi circa - operata di isterectomia il 7 febbraio - uccisa verso la fine di marzo con aumento di 100 grammi circa - peso delle capsule surrenali: 20 centg. la destra, 20-21 la sinistra

coniglia di controllo pure aumentata - capsule surrenali del peso presso a poco di centg. 12.

Dopo 60 giorni dalla isterectomia.

Coniglia del peso di 1600 grammi circa - operata di isterectomia il 10 febbraio - uccisa verso il 15 aprile è aumentata di peso fino a 1800 grammi circa - peso delle capsule surrenali: 25 centg. circa tanto la destra quanto la sinistra - coniglia di controllo pure aumentata - le capsule non sono aumentate nei pesi abituali In animali normali.

Dopo 3 mesi dalla isterectomia.

Coniglia del peso di 1580 grammi circa - operata di isterectomia il 10 febbraio - uccisa il 10 maggio - aumentata di peso fino a 1900 grammi circa - peso delle capsule surrenali: 30 centg. la destra, 32 circa la sinistra - coniglia di controllo pure aumentata di circa 250 grammi - capsule surrenali come in animale non operato, circa 12 centg. in peso.

Le capsule aumentarono spiccatamente man mano anche di volume.

Sommariamente è già dato notare che nei tre metodi di intervento ma più specialmente nella ovariectomia e nell'ovaro-isterectomia le modificazioni macroscopiche si manifestano con notevole aumento delle capsule, le quali raggiungono in peso, dopo tre mesi, un valore che è il quadruplo di quello delle capsule dell'animale normale di controllo.

Per l'esame istologico ho fissato le numerose capsule asportate in ZENKER, in BOIN (miscela acido picrico formolo-acetica), in FLEMMING, in alcool: ho fatto le inclusioni in paraffina e le sezioni colorai con ematossilina ed eosina, con saffranina e toluidina. Ecco quanto riscontrai.

Nelle capsule di animali sacrificati dopo 4 giorni le modificazioni nel volume dell'organo, e in quello dei singoli suoi elementi sono di poco rilievo. Abbastanza notevole invece è il segno di una proliferazione cellulare per scissione diretta, e sebbene in minor grado, per cariocinesi, che si osserva ai limiti della zona fascicolata colla reticolare. Questa attività genetica negli elementi della capsula è più spiccata negli animali ovariectomizzati ed ovaro-isterectomizzati che non in quelli in cui fu praticata la sola isterectomia.

Talora la proliferazione per scissione diretta è così intensa e così viva che il protoplasma non ha tempo di seguire le divisioni del nucleo e si formano dei sincizi.

Nella parte esterna della zona fascicolata si notano dei gruppetti di elementî rotondi che assumono coll'ematossilina un intenso ed uniforme colorito azzurro-cupo; sono simili quasi a

linfociti. Questi elementi si trovano anche nella zona fascicolata e reticolare ma non più riuniti in gruppi ma sparsi tra le cellule ed hanno in dette zone un aspetto fusato. Il protoplasma delle cellule della zona fascicolare e reticolare presenta dei vacuoli però poco numerosi. La sostanza midollare non pare offrire modificazione all' infuori di una discreta iperemia.

Dopo 15 giorni nella capsula specialmente degli animali in cui si praticò l' ovariectomia si osserva un ingrandimento delle cellule della zona fascicolata (da 8-10 μ in condizioni normali raggiungono 18-20 μ) e che lo strato glomerulare è diventato più sottile. Più numerosi sono gli elementi più sopra descritti, tanto riuniti a piccoli gruppi che isolati. Nella zona fascicolata poi le cellule ingrandite presentano un protoplasma non più fortemente granuloso come in condizioni normali ma perforato da vacuoli di varia grandezza. Notevole è la iperemia dello strato midollare; al limite fra esso e la zona reticolare si osservano talora nei vasi le cellule migranti che versano il loro contenuto nei vasi.

Dopo 45 giorni il volume delle cellule della corticale e più particolarmente dello strato fascicolato si fa notevolmente maggiore del normale raggiungendo negli animali ovariectomizzati fino a 25-27 μ ed in quelli cui venne asportato il solo utero fino a 18 μ. La zona glomerulare ha perduto la normale disposizione in fasci assumendo un aspetto irregolare e quasi presentando una struttura reticolare.

Più evidente e spiccata si è qui fatta la vacuolizzazione delle cellule corticali, il cui protoplasma, sopra tutto nella zona media è così perforato da vacuoli di varia grandezza da assumere quasi l'aspetto di un crivello; il nucleo è poco tingibile.

In fine dopo 60 giorni-3 mesi il volume delle cellule della parte media della corticale giunge fino a 30-32 μ. La serie delle cellule nello strato corticale è alterata e sconnessa, ed esse presentano solo più un nucleo poco colorato circondato da un velo di protoplasma con pochi sepimenti.

Nella zona midollare non vi sono modificazioni all' infuori di una iperemia notevole e di globuli rossi stravasati.

Per comprendere il valore dei nostri reperti conviene ricordare quanto in altri stati hanno messo in evidenza precedenti osservatori.

Martinotti aveva visto moltiplicarsi per cariocinesi le cel-

lule della sostanza corticale delle capsule surrenali in coniglie in cui iniettava sotto cute dell'olio canforato: egli vide ipertrofizzarsi le capsule sotto l'azione di un bacterio, lo stafilococco flavo. PILLIET vide nel cane, nella cavia, nel coniglio iperemie, emorragie e pigmentazioni delle capsule sotto l'azione di varie sostanze come il formolo, i sali metallici, e alcune derivate dall'anilina. CAUSADE trovò ipertrofiche le capsule di cavie alle quali aveva iniettato degli estratti filtrati di capsule surrenali di vitello. CHARRIN e LANGLOIS avevano pure osservato ipertrofie in capsule di cavie sottoposte al trattamento di tossine bacteriche, e WYBAUW, degenerazione e necrobiosi di cellule delle capsule in cavie trattate con tossine difteriche.

FOÀ aveva trovato trattando cavie con iniezioni endo-peritoneali di estratto di capsule di vitello, a piccole dosi, alternate da brevi riposi, fatti di iperplasia notevoli con numerose figure cariocinetiche e modificazioni nelle cellule della zona glomerulare, che diventano simili a quelle della zona fascicolata. Con iniezioni sottocutanee di tossine bacteriche, attenuate, trovò costante il reperto di figure cariocinetiche nella parte esterna della zona fascicolata. Le figure cariocinetiche sono regolari e irregolari, e verso il centro della capsula è dato di trovare dei blocchi liberi di cromatina come se derivassero da sfacelo dei nuclei delle cellule cariocinetiche della sostanza corticale. Nella sostanza midollare ha notato iperemia e nelle cellule di essa non mai figure cariocinetiche.

Quando si lascia in riposo l'animale dopo l'eccitazione, non si trovano più figure cariocinetiche nella zona corticale: al posto delle cellule a protoplasma compatto e finamente granuloso della sostanza glomerulosa si trovano cellule il cui protoplasma ha struttura chiaramente reticolare munito di grosse granulazioni splendenti parzialmente tingibile coll'acido osmico seguendo il metodo di ALTMANN.

Allora si trova esagerata anche l'attività secretoria delle cellule della zona media interna, in cui spesso si vedono dei vacuoli più o meno grossi contenenti un corpo omogeneo leggermente tingibile in rosa coll'eosina.

Secondo FOÀ è chiaro che la tossina attraversa la capsula surrenale determinando proliferazione nella sostanza corticale direttamente sotto l'eccitazione e più tardi eccitando l'attività secretoria nella zona media interna. Con iniezioni di tossine atti-

vissime, sotto cute, osservò congestioni ed emorragie nelle capsule, sconnessione nella serie delle cellule delle tre zone della sostanza corticale: le cellule presentano il nucleo quasi privo di cromatina: il protoplasma vacuolizzato enormememente. Non si vedono figure cariocinetiche nella sostanza corticale: forse in relazione all'intensità eccessiva delia sostanza tossica domina una alterazione profonda nella nutrizione dell'organo; si ha infiltrazione leucocitaria a nucleo polimorfo.

Questi ultimi reperti ebbe anche con iniezioni di grande quantità di estratto di capsule di vitello e trattando il coniglio con bisolfato di chinino. Reperto un poco diverso ma analogo al precedente ottenne in una capsula di cavia alla quale aveva iniettato il siero di un coniglio, che egli aveva reso iperleucocitocico con tossine bacteriche.

Lesioni di natura congestiva éd emorragica con sparsi focolai necrotici cellulari dimostrarono anche Roger-Gley e Oppenheim. Trovarono fortemente alterate le capsule surrenali nei pellagrosi, Giannotti e Tedeschi; negli animali idrofobi, Sertoli; negli avvelenamenti con sublimato e acetato di piombo, Levi Della Vida.

Le modificazioni gravidiche nelle capsule surrenali di cavia furono descritte ampiamente dal Guieysse che aveva notato le seguenti particolarità e cioè: un certo numero delle cellule della capsula subisce una notevole ipertrofia: sono interessate specialmente le cellule della zona fascicolata e reticolata; queste cellule si riempiono di vacuoli e lo strato di esse occupa quasi tutta la larghezza della ghiandola; vi è semplice ipertrofia della cellula per formazione di vacuoli che si fondono, e alla fine non si vede più che un grosso vacuolo contornato di uno straterello di protoplasma compatto: i vacuoli misurano perfino 17 μ. Il nucleo vescicolare si appiattisce e prende intensamente i colori. Talora vi sono due o tre vacuoli per cellula ed allora misurano solo 7-8 μ. Guieysse crede che questo processo sia esattamente quello che si osserva in tutte le cellule in istato di secrezione (secondo Rantier); egli però non vide le cellule espellere il loro contenuto perchè non ebbe cavie gravide al di là del trentesimo giorno. La secrezione sembra incominciare un po' prima del dodicesimo giorno; a quest'epoca vide già la formazione di vacuoli nelle cellule dello strato mediano. Lo strato midollare non sembra subire modificazione e Guieysse non vide figure cariocinetiche.

Mulon nelle stesse oondizioni trovò fatti di neoformazione cellulare per scissione diretta nella zona glomelulare, che prende l'importanza di uno strato germinativo, distruzione di cellule nella zona centrale della sostanza corticale: quindi da quella in questa si produce una lenta migrazione degli elementi ghiandolari; a livello della parte più interna dello strato reticolare le cellule piene di pigmento cadono nel torrente circolatorio.

Minervini in cavie e coniglie gravide trovò segni di iperfunzione, caratterizzati da una ricca irrorazione sanguigna, per ingrossamento dei gruppi e cordoni cellulari corticali, dal maggior volume delle cellule, dall'aumenttato pigmento nella zona reticolata.

Simili fatti confermò Marazzini nelle cavie, mettendo innanzi anche una accentuata vacuolizzazione delle cellule della sostanza corticale: trovò molto abbondanti i granuli siderofili e fucsinofili.

Una iperfunzionalità secretoria dello strato corticale aveva notato anche Pende e nelle cavie gravide anche Foà; mentre questi non aveva visto moltiplicazione cariocinetica nella zona corticale esterna confermava la stessa iperfunzionalità per vacuolizzazione delle cellule da ipertrofia dei granuli del protoplasma, in relazione alla esagerata nutrizione capsulare che si osserva durante la gravidanza. Aumento di volume stabiliva di nuovo anche Haberer.

Per le ricerche biochimiche di Costa sul potere proteolitico e lipolitico la capsula surrenale si troverebbe durante la gravidanza in istato di ipo-attività funzionale, che egli non sa spiegarsi riferendola o ai veleni proprii della gravidanza qualunque siano le origini, o allo sviluppo dell'utero che agirebbe o per via riflessa o per turbe circolatorie.

Gaifami riassumendo i reperti di quattro osservazioni direttamente fatte su capsule snrrenali in donne puerpere al termine, morte due per setticemia, la terza e la quarta per rottura dell'utero, nota un fondamentale accordo col Minervini nelle sue ricerche sulle cavie gravide e in una donna eclampsica, e ammette l'esaltarsi della funzione surrenale corticale durante la gestazione; în genere anch'egli ha notato una notevole congestione vasale con stravasi sanguigni a livello della reticolata, un ingrossamento dei cordoni cellulari tale da assottigliare i setti connettivi interposti, e un aumento di volume dei singoli elementi. Ciò con varia intensità nei vari casi. Anche i caratteri istologici presentarono varietà abbastanza rilevanti: il fatto pre-

valente, dando valore al reperto medio Gaifami riassunse nell' ammettere che nella gravidanza aumenta il contenuto in pigmento nella reticolata e la quantità del cosidetto grasso nella glomelulare e nella fascicolata: notò più o meno accentuata la conosciuta vacuolizzazione, segno di iperattività funzionale. Si soffermò sul pigmento che trovò aumentato nelle cellule della reticolata come rinvennero Guieysse e Mulon. Infine Chiriè che studiò le capsule nell' eclampsia e nella nefrite gravidica trovò pure iperplasia degli elementi tanto nella sostanza corticale che nella midollare, e mette l' iperplasia in rapporto colla funzione antitossica.

Evidentemente quindi le nostre ricerche hanno messo in chiaro che negli interventi compiuti si producono nelle capsule surrenali fenomeni accentuati di ipertrofia e di iperplasia degli elementi costitutivi dell'organo tanto più marcati quanto più lontani dalle operazioni praticate con caratteristiche generali e particolari, che riproducono in parte il quadro delle modificazioni notate nelle capsule surrenali durante la gravidanza, e identico a quello prodotto nelle capsule stesse sotto l'azione di infezioni e intossicazioni non gravissime.

Dalle mie indagini apparirebbe perciò giustificato e interessante lo studio metodico delle capsule in donne osteomalaciche non apparendo improbabile che nella osteomalacia si possa trattare di una insufficienza delle capsule da alterato chimismo del sangue inteso in senso assai largo e conciliabile tanto coll'azione di sostanze tossiche endogene, che esogene. La constatazione ha capitale importanza se alla funzione delle capsule è legata anche un influenza nei processi di ossificazione, come sostiene Bossi.

Non si devono tuttavia dimenticare le modificazioni che gli stessi interventi usati nelle esperienze riferite, apportano a ghiandole importanti nell'economia del nostro organismo, quale l'ipofisi e la tiroide: si imporrebbe uno studio di insieme nelle stesse condizioni in rapporto alle varie ghiandole a secrezione interna.

Il problema è complesso dal lato isto-anatomico e più ancora dal lato funzionale: sotto questo ultimo riguardo sono troppo incomplete e oscure le notizie sull' azione vicariante o antagonistica fra le diverse ghiandole Zuelzev, Biedlere, Ofler, Rudinger (Comunicazione alla Gesellschaft deraerzte in Wieu - 15 maggio 1908).

Volendo appena esprimere una opinione si può presumere

che come nella acromegalia è sopratutto interessata l' ipofisi, nel morbo di Basedow la tiroide, nella osteomalacia, per i risultati delle cure fin qui seguite, per i rapporti embriogenici tra capsule e apparato genitale interno, per i cambiamenti isto-anatomici riscontrati in queste ricerche, possa avere una parte preponderante la specifica modificata funzione delle capsule surrenali.

Ma, un ultima osservazione: se si tien conto che i fenomeni di iperplasia e di ipertrofia rilevati nelle nostre ricerche si hanno, sebbene in molto minor grado, anche nella semplice isterectomia; se si tien conto che anche clinicamente — come notò il Truzzi — talora, anche dopo ovariectomia la guarigione dell' osteomalacia non si raggiunse che con consecutiva ablazione dell' utero, se si tien conto dei fatti di gravi lesioni dell' asse cerebro-spinale in seguito alla scapsulazione uni o bilaterale, attestanti un rapporto intimo di influenze trofo-neurotiche fra capsule e sistema nervoso, a meno di voler concedere un'azione alla soppressione delle proprietà biologiche dell' utero — studiate per primo da Ferroni — in appoggio alla teoria antitossica, non si può negare che abbiano eventualmente influenza nel produrre le cennate alterazioni capsulari, fatti trofici in seguito agli atti operativi praticati.

(Consegnato alla Redazione il 13-7-08).

BIBLIOGRAFIA

I.

1. Hofmann – Antithyreoidin Moebius bei Osteomalakie. - Central. fur Gynäk. 1908, N. 18.
2. G. Calderini — L'osteomalacia. - Torino e Firenze. Loescher.
Cantieri — Un caso di osteomalacia. Bologna 1885.
Casati — Sull' osteomalacia osservata alla Maternità di Milano. — Milano 1871.
Raineri — Sopra due casi di osteomalacia - bacino osteomalacico con sinostosi sacro iliaca destra. — Gazzetta Medica, Torino 1889, p. 575.
V. Gallia — Contributo all' etiologia dell' osteomalacia. — Negli studi di Ost. e Gin. volume dedicato dai proff. Inverardi, Calderini e Cuzzi al prof. D. Tibone, pag. 354.
Gelpke — Die Osteomalacie in Ergoltzhale. — Basel 1891.
v. Welits — Weitere beitrag zur Chirurgischen des Knockenerweichung Ungar. für Medizin. 1893
Rindfleisch — Pathol. Gewebelehre und senile Osteomalacie. — Arch. mikrosck. Anat. XVII.
Virchow — Cellular pathologie. — Virckow's arch. Bd. p. 700.
Caliman-Pavia — Contrihuto all' etiologia e patogenesi dell'osteomalacia. — Annali di Ost. e Gtn. 1896, pag. 193 e segg. con tutta la bibliografia dell' argomento.
3. Fehling - Zur frage der Therapie bei Osteomalacie. — Centr. f. Gyn., febbraio 1890.
— Ueber Wesen und Behandlung der Puerperale Osteom. — Centr. f. Gyn. gennaio 1891.
4. Zweifel – Ein fall von Osteomalacie, modificirter Porro Kaiserschintt, geheilt. — Centr. f. Gyn. N. 5, 1890, pag. 73.
5. Schauta Zur Aetiologie der Osteomalacie — Allg. Vienn. Med. Zeit. 1890, XXXV, 335
-- Dir Kastraction bei Osteomalacie. — Viener Mediz. Wochenschrift. N. 19, 1890 e negli Ann. di Ost. e Ginec., marzo 1891.
6. E. Truzzi — Della castrazione in casi di osteomalacia puerperale e non puerperale. — Ann. di Ost. e Gin., Milano, novembre 1890.
— Ulteriore contributo allo studio dell'operazione Porro. — Annali di Ost. e Gin dei proff. Porro e Mangiagalli, maggio-giugno 1890.
— Ancora sui risultati della moderna terapia chirurgica tn casi di Osteom. e sull' indole di tale affezione morbosa. — Annali di Ost. e Gin. Milano, settembre 1891, XIII, 601-628.
— Nuovi documenti per lo studio agli effetti della castrazione ovarica nell'osteomalacia. — Annali di Ost. e Gin. Maggio, 1894.

7. Ferroni — Contributo allo studio delle ovaia osteomalaciche. — Ann. di Ost. e Gin. 1897, pag. 673.
8. Curatulo- Tarulli — Della secrezione interna delle ovaia. — Annali di Ost. e Gin. 1896, pag. 737.
9. Latzko — Comunicazioni sull'Osteomalacia fatte alla Società I. e R. dei medici di Vionna nella tornata del 21 aprile 1893. — Riforma Medica del 17 maggio 1893.
— Fosforo-terapia nell'osteomalacia. — Rassegna d' Ost. e Gin. diretta dal dott. Carlo Cucca, Napoli, anno IV, 5 gennaio 1895.
10. M. Petrone — Il microrganismo della nitrificazione e della Osteomalacia. — Riforma Medica, aprile, maggio e giugno 1892.
11. G. Zuccaro — Appunti chimici sull' Osteomalacia. - Contribuzione alla valutazione della teoria del Petrone. — Puglia Medica N. 12 dicembre 1893 e nell'Arch. di Ost. e Gin., febbraio-marzo 1891.
12. Teotta — A proposito della teoria del Petrone sulla genesi e cura dell' Osteomalacia. — Archivio di Ost. e Ginec., ottobre 1895.
13. Capellani — Alcune ricerche sul ricambio nell'Osteomalacia. — Arch. di Ost. e Gin. 1906 N. 10.
14. Morpurgo — Studio sperimentale sull'osteomalacia e sulla rachltide. — Archivio per le scienze mediche, febbraio 1907.
15. Arcangeli e Fiocca — Reperto batteriologico in alcuni casi di osteomalacia. — Policlinico, 1902, Fasc. 23.
— Ulteriori ricerche ed osservazioni sull' osteomalacia umana. — Clinica Ostetrica, 1907, Fasc. 15.
— Poche parole sulla teoria del Bossi. — Policlinico 1907, Anno XV, Fasc. 311.
Fiocca — Ulteriore contributo o reperto batteriologico nell'osteomaiacia. — Società lancisiana di Roma, 15 giugno 1907.
16. Signorelli — Sulla comunicazione Fiocca. — Società lancisiana di Roma, 15 giugno 1907.
17. Binaghi-Nazari — riferiti da Arcangeli.
18. Morpurgo — Sulla trasmissione dell'osteomalacia umana ai topi bianchi. — R. Accad. di Torino, 17 gennaio 1908.
19 Schmorl — Discussione all' XI Congr. della Deutsche Path. Gesell. — Centr. f. Allgem. Path., Vol. 18, N. 20.
20. Morpurgo e Satta — Su alcune particolarità dell'autolisi dell' osso. — R. Accad. Medica di Torino, giugno, 1907.
21. Morpurgo — Sulle zone acalcari nell'osteomalacia in rapporto colle cellule ossee. — R. Accad. di Torino, gennaio 1908.
22. — Morpurgo e Satta — Sulla presenza di un fermento attivo sui composti di calcio nelle ossa malaciche. — R. Accad. Med Torino, gennaio, 1908.

II.

1. L. M. Bossi — Le capsule surrenali e l' osteomalacia. — Policlinico, 6 gennaio 1907.
— Nebennieren und Osteomalakie. — Zentr. Bl. f. Gyn., 19 genn. 1907.
— Nebennieren und Osteomalakie. — Zentr. Bl. f. Gyn., 9 febbr. 1907.

— Die Nebennieren und die Osteomalacie. — Arch. f. Gynäkol, 1907, LXXXIII, 3.

— Per la profilassi contro la deformità del bacinó causate dal rachitismo. — Policlinico, 2 agosto 1907.

2. D. Tanturri — Grave caso di osteomalacia guarito con le iniezioni di adrenalina al millesimo secondo il metodo di Bossi. - Tommasi, 10 giugno 1907. — Ein schwerer Fall von Osteomalakie geheilt mit den Adrenalineinspritzungen nach der Methode Bossi. - Zentr. für Gyn., 24 August 1907. — Oltre a questo caso il Tanturri ne avrebbe avuti altri 10 casi con esito favorevole.
3. E. Puppel — Ueber die Behandlung der Osteomalakie nach Bossi. — Zentr. Bl. f. Gyn., 7 dic. 1907.
3. bis. J. C. Reinhardt — Adrenalin und Osteomalakie. — Zentr. Bl. für Gyn., 28 dic. 1907.
4. C. Merletti et G. Angeli — Die Nebennierentherapie der puerperalen Osteomalakie. — Klin. therapeut. Wochensch., 21 oct. 1907.
5. D. Von Velits — Ueber Adrenalinwirkung bei Osteomalakie. — Zentr. f. Gyn., 20 Juli 1907.
6. J. Lovrich — Ein schwerer Fall von Osteomalacie. — Verhandl. der Gesellschaft der Aerzte in Budapest, seance du 16 nov. 1907, in Pest. med. chir. Presse, 23 fév. 1908, p. 185-186.
7. P. Kubinyi — Verhandl. der Gesellschaft. der Aerzte in Budapest, séance du 16 nov. 1907 in Pest. med. chir. Presse, 23 fév. 1908, pag. 185-186.
8. Bauman — Behandlung der Osteomalakie mit Adrenalin. — Gyn. Gesellschaft in Breslau, séance du 3 déc. 1907 in Zentr. f. Gynak., 21 mars 1908, p. 404 e 406.
9. F. Kässmann — Ein Beitr. zur Adrenalinwirkung bei Osteomalakie. — Zentr. f. Gynak., 2 nov. 1907.

Kässmann in F. Engelmann — Nochmals. die Adrenalinbehandlung. der Osteomalakie nach Bossi. — Zentr. Bl. f. Gyn., 1 fèv. 1908.

10. M. Neu. — Bemerkungen zu dem Aussatz von D. von Velits: « Ueber Adrenalinwirkung bei Osteomalakie » in N. 29 d. Bl. (Zentr. Bl. f. Gyn., 21 sept. 1907).

— Ein Beitrag zur Adrenalinbehandlung der Osteomalakie nach Bossi: Bemerkungen zu diesem Zutsatz von F. Kässmann in Nr. 44 d. Bl. — Zentr. Bl. f. Gyn., 14 dec. 1907.

11. Ferroni — XIII Congresso della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. — Policlinico, Fasc. 45, 190s.
12. Mangiagalli — XIII Congresso della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia — Policlinico, Fasc. 45, 1907.
13. De Gregorio — La cura adrenalinica dell'osteomalacia. - Società Lancisiana degli Ospedali di Roma (seduta del 25 aprile 1908).
14. — De Bovis — Adrénaline et osteomalacie. — La Semaine Medicale, 1908, N. 21.
15. Schirokogoroff — Virkow Archiv. f. Path. anat. und Phis. 19. 3. in Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1908.

III.

1. Patellani — Ricerche cliniche sulla funzione dell' ipofisi. — Bollettino clinico-scientifico della Poliambulanza di Milano, Anno XIX, Fasc. 9 e 10, 1906.
— Rapporto fra l' acromegalia e la funzione sessuale della donna. — Annali di ost. e gin. 1907. N. 3 e segg.
2. Giorgi Giorgio — Ovaio ed ipofisi e funzione del corpo luteo. — Atti Soc. ost. e gin. ital. 1906. Congresso di Mitano, pag. 618.
— Alterazioni dell'ipofisi in donna ovariectomizzata. — La Ginec., 1902.
3. Tescione — La tiroide dopo l' ablazione delle ovaia. — Archivio italiano di Ginecologia 1904, Fasc. a parte.
4. Valtorta — Timo ed ovaia. — Annali di ost. e gin., ottobre 1907.
5. Diamare — Metaplasma ed immagini di secrezione nelle capsule sopra-renali. — Archivio zoologico, Vol. I, Fasc. II, 1903 - ricco di bibliografia.
— Varietà anatomiche dell' interrenale. — Archivio di anat. e di embriologia, Vol. IV, Fasc. II, 1905.
6. Martinotti — Contribuzione allo studio delle capsule surrenali. — R. Accad. di med. di Torino, 1883.
7. Pilliet — Pigmentation et Hemorragie esperimentales des capsules surrenales. — Comp. Rend. Soc. Biol. 1894.
8. Charrin et Langlois. — Hypertrophie experimentale des capsules surrenales. — Comp. Rend. Soc. Blolog. 1896, N. 4.
9. Wibauw — Contribution à l'étude des capsules surrenales dans les maladies infectieuses experimentales. — Bruxelles, 1897.
10. Caussade — Sur les effects de l' infection soucoutanée d' extraits de capsules surrenales. — Comp. Rend. Soc. Biol. 1896, N. 2.
11. Foà — Contribuzione anatomica e sperimentale alla fisiologia patologica delle capsule surrenali. — Accad. delle Scienze, Torino, 1900-901.
12. Roger et Gley — Le capsule surrenali nelle malattie infettive. — Cit. da Levi della Vida.
13. Openheim e Loeper — Le surrenali nelle infezioni acute. — Arch. de Med. Exp. e d'Anat. Pass. 1901.
14. Levi della Vida — Ricerche sui sieri tossici specifici per le capsule surrenali. — Sperimentale 1906, pag. 919.
15. Giannotti-Tedeschi cit. dal Levi della Vida.
16. Sertoli cit. dal Levi della Vida.
17. Guieysse — Le capsule surrenale chez la femelle du cobaye en gestation. — Comp. Rend. de la Societé de biol., 1899, N. 34.
18. — Mulon — Division nucleaires et role germinative de la couche glomurulaire des capsules surrenales du cobaye. — Comp. Rend. de la Soc. de biol., 9 maj 1903.
19. Minervini — Le capsule surrenali. — Journ. de l'Anat. de Phil. 1904.
20. Marazzini — Le capsule surrenali. — Sperimeutale 1906.
21. Pende — Capsule surrenali e gravidanza. — Policlinico, 1905.

21. bis. M. von Hoberer e Stummer — Influenza della gravidanza sopra l'ipofisi e le capsule surrenali. — 37° Congresso Soc. chirur. Berlino. Tribuna Medica luglio 1908.
22. Gaifami — Contributo alla conoscenza delle modificazioni istologiche di alcuni organi a secrezione interna nella gravidanza. — Lavori dell'Ist. di anat. patol. di Padova 1906-907 ed Estratti degli Atti Soc. Ost. e Gin. ital., Vol. XIII, 618-621.
23. Chirié — Les capsules surrenales dans l'eclampsie puerperale et la nephrite gravidique. — Cop. Rend. de Biologie 1908.
24. Costa — Di alcune attività delle capsule surrenali in relazione alla gravidanza. — Volume dedicato al prof. Mangiagalli, p. 145.
25. Meckel cit. da Giorgi — Osservazioni intorno alla mestruazione nel morbo di Addison. — Gineeologia 1906, Fasc. 20.
26. Stilling Zur anatomie der Nebennierren: Zieglers's beiträge, 1890.
27. Cesa-Bianchi — Di una costante alterazione delle ovaia in seguito all'asportazione delle capsule surrenali. — Gazz. Med. Ital. 1903, N. 46.
28. Marenghi — Sull'asportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi. — Istit. Lomb. di scienze. Rend. Ser. II, Vol. XXXVI, p. 543. — Capsule surrenali. — Gazz. Med. Ital., 1903, N. 36.
29. Bossi — L'influenza delle capsule surrenali sull'ossificazione dello scheletro; a proposito di osteomalacia di rachitismo. — Ginecologia Moderna 1988 N. 1.
30. Tizzoni — Ueber die Wirkungen der Extirpation der Nebennieren aus Kaninchen, Ziegler' Beitr. Bd. 5, 1889.
31. - Oettlinger et Nageotte - Lesions des cellules du systhème nerveux central dans l'intoxication Addisonienne expèrimentale. — Comp. Rend. Soc. Biol. 1896.
32. Donetti — Les lesions du systhème nerveux central après l'ablation des capsules surr. - Comp. Rend. Soc. Biol. 1897.
33. Rindone lo Re — Sull'estirpazione delle capsule surrenali. — Rif. med. N. 3, Vol. II, 1895.
34. Frisco — Le capsule surrenali nei loro rapporti col ricambio materiale e coll'immunità naturale dell'organismo. — Giorn. inter. delle Scienze Mediche, Fasc. 7, 1897.
35. Boccardi — Le alterazioni del midollo spinale in seguito all'asportazione delle capsule surrenali. — Atti della R. Acc. Med. Chir. di Napoli, 1897.
36. Marinescu — Altérations des cellules pyramidales suivantes les lésions de la cap. surr. — La Press. Mèd., N. 22, 1899.
37. Fabozzi — Le alterazioni del ricambio materiale ed istologiche nell'ablazione delle capsule suorenali. — Giorn. intern. delle Scienze Mediche, Fasc. 3-4, 1899.
38. De-Vecchi — Ueber der Experimentelle Tubercolose der Nebennieren. Centralb. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 1901.
39. Kaliodero et Babes — Un cas de maladie de Addison avec lésions des centres nerveux. — Paris, 7, Alcan, 1890.
40. Fleiner — Ueber die Veränderungen der Sympaticus und cerebro-spinalen Nervensystems bei der Addison'schen Krankheit. — Deutsch. Zeitschr. N. Nervenheik, Bd. 2, 1892.

41. Bonardi — Un caso di morbo di Addison con gravi alterazioni spinali. — Gazz. degli Ospedali N. 115, 1893.
— A propos d'un cas très intéressant de maladie de Addison. — Rev. neurol. 1897.
42. Brauer — Beiträge zur Lehre von den. anat. Veränderungen des Nervensystems bei Morbus Addisonii. — Deutsch. Zeitschr. z. Nervenkeilk. Bd. 7, 1895.
43. Tinozzi — Tre casi di morbo di Addison. – Rif. med. N. 3-4, Vol. III, 1898.
44. Amabilino — Sopra un caso di morbo di Addison con lesione dei centri nervosi. — Rif. med. N. 13, Vol. II, 1899.
45. Bianchini — Ricerche anatomo-patologiche in due casi di morbo di Addison. — Soc. med. chir. di Bologna, 1900.
46. Schmorl — Zur Kenntnis der accessorien Nebennieren. — Ziegler's Beiträge, 1890.
47. Lodi — Sopra un caso di germi aberranti delle capsule surrenali nell' ovaia. — La clin. chir. 1901.
48. Marchetti — Contributo alla conoscenza dell'anatomia patologica delle capsule surrenali. — Gazz. d. R. Acc. di med. di Torino, N. 7-8, 1900.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. I.ª — Sezione completa di capsula surrenale dopo 15-20 giorni dall'ovariectomia
in A accumulo di cellule speciali nella zona fascicolata intensamente colorate
in G zona glomerulare ridotta,
in F zona fascicolata con cellule a vacuoli
in R zona reticolata,
in M strato midollare, iperemico.
Oc. 2, Obb. 3, Koristka.

Fig. II.ª — Figure cariocinetiche in cellule della zona fascicolata, in sezione di capsula a 5 giorni dall'ovariectomia. — Oc. 4 comp. Obb. $^1/_{15}$ immersione omogenea.

Fig. III.ª — Cellule speciali vacuolizzate della zona fascicolata a 3 mesi dall'ovariectomia. — Oc. 4 comp. — Obb. $_1/_{15}$ immersione omogenea.

RAINERI. – *Le capsule surrenali in rapporto alla ovariectomia, alla ovaro-isterectomia, alla isterectomia.*

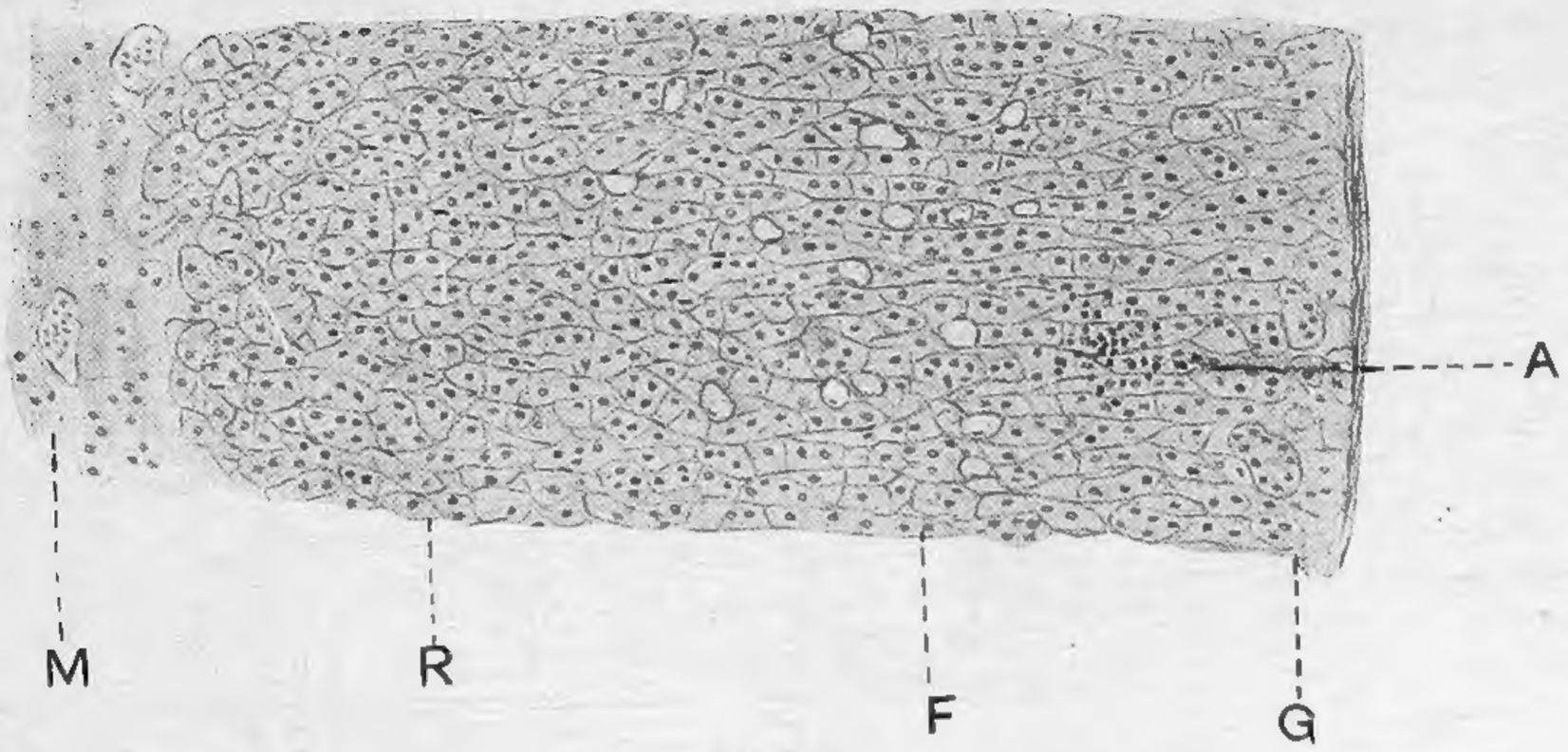

Fig. 1

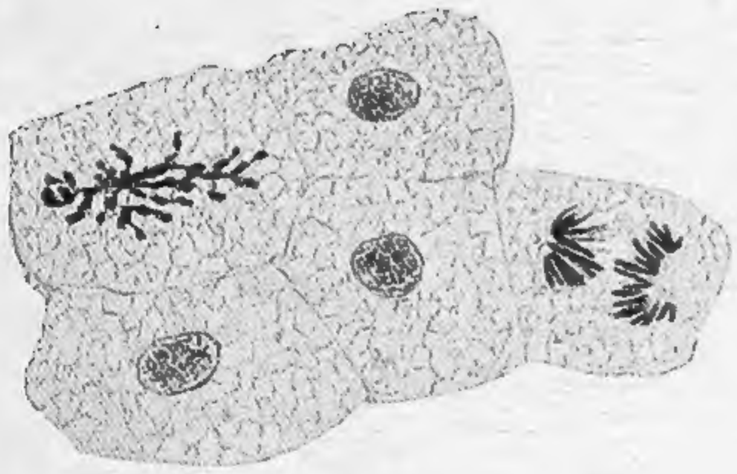

Fig. 2

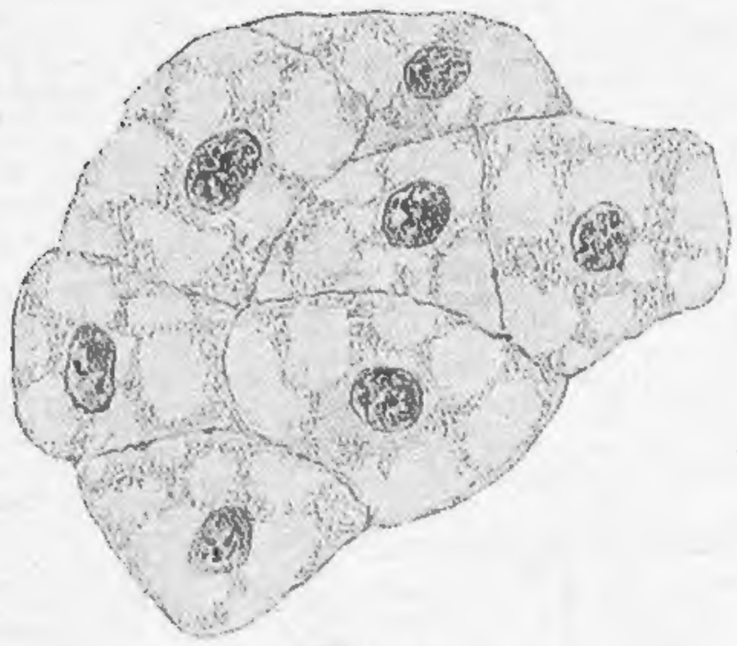

Fig. 3

Pavia
Tipografia
Legatoria
Cooperativa
1908.